

(11) Número de Publicação: **PT 1658055 E**

(51) Classificação Internacional:  
**A61K 9/20** (2006.01) **A61K 31/485** (2006.01)  
**A61K 31/515** (2006.01) **A61K 31/5513**  
(2006.01)

**(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

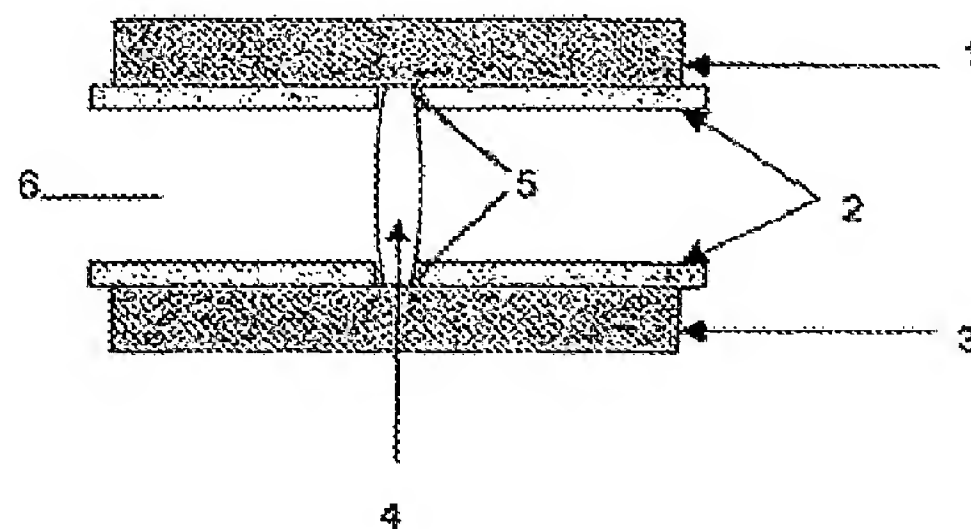
(22) Data de pedido: <b>2004.08.05</b>	(73) Titular(es): <b>GRÜNENTHAL GMBH</b> <b>ZIEGLERSTRASSE 6 52078 AACHEN</b> <b>DE</b>
(30) Prioridade(s): <b>2003.08.06 DE 10336400</b>	
(43) Data de publicação do pedido: <b>2006.05.24</b>	(72) Inventor(es): <b>HEINRICH KUGELMANN</b> <b>JOHANNES BARTHOLOMÄUS</b> <b>ELISABETH DR. ARKENAU-MARIC</b> <b>DE</b> <b>DE</b> <b>DE</b>
(45) Data e BPI da concessão: <b>2007.03.14</b> <b>043/2007</b>	(74) Mandatário: <b>ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA</b> <b>R DAS FLORES 74 4 AND 1249-235 LISBOA</b> <b>PT</b>

(54) Epígrafe: **FORMA DE ADMINISTRAÇÃO PROTEGIDA CONTRA O USO INDEVIDO.**

(57) Resumo:  
**FORMA DE ADMINISTRAÇÃO PROTEGIDA CONTRA O USO INDEVIDO.**

RESUMO**"Forma de administração protegida contra o uso indevido"**

O invento refere-se a uma forma de administração protegida contra o uso indevido e que é termoformada sem extrusão, compreendendo pelo menos um polímero sintético ou natural tendo uma resistência à ruptura de pelo menos 500 N, para além de um ou mais ingredientes activos com potencial de dependência e, opcionalmente, substâncias auxiliares fisiologicamente compatíveis. O invento também se refere a um método para a sua produção.



DESCRIÇÃO**"Forma de administração protegida contra o uso indevido"**

O presente invento refere-se a uma forma de dosagem à prova de abuso, termoformada sem extrusão, contendo, para além de um ou mais ingredientes activos com potencial de dependência (A) opcionalmente em conjunto com substâncias auxiliares fisiologicamente aceitáveis (B), pelo menos um polímero sintético ou natural (C) e, opcionalmente, pelo menos uma cera (D), na qual o componente (C) e o opcionalmente presente componente (D) exibem em cada caso uma resistência à ruptura de pelo menos 500 N, e a um processo para a produção da forma de dosagem de acordo com o invento.

Para além de possuírem excelente actividade na sua aplicação apropriada, muitos ingredientes farmacêuticos activos possuem também potencial de dependência, *i.e.* podem ser usados por um consumidor abusivo para causar outros efeitos que não os pretendidos. Os opiáceos, por exemplo, que são altamente activos no combate à dor, desde severa até muito severa, são frequentemente usados pelos consumidores abusivos para induzir um estado de narcose ou de euforia.

Para o abuso ser possível, as correspondentes formas de dosagem, tais como comprimidos ou cápsulas, são cominuídas, por exemplo trituradas num almofariz, pelo consumidor abusivo, o ingrediente activo é extraído do pó resultante por meio de um líquido preferivelmente aquoso, e a solução resultante, após ser opcionalmente filtrada através de algodão hidrófilo ou pasta de celulose, é administrada parentericamente, em particular intravenosamente. Um fenómeno adicional associado a este tipo de administração em comparação com a administração oral abusiva, é um aumento acelerado nos níveis de ingrediente activo que dão ao consumidor abusivo o efeito desejado, nomeadamente o "*kick*" ou o "*rush*". Este *kick* também pode ser obtido se a forma de dosagem em pó for administrada nasalmente, *i.e.* inalada. Como as formas de dosagem de libertação controlada que contêm ingredientes activos com potencial de dependência não dão origem ao *kick* desejado pelo consumidor abusivo ao serem tomadas oralmente mesmo em quantidades excessivamente altas,

estas formas de dosagem são também cominuídas e extraídas de forma a serem consumidas abusivamente.

Em US-A-4070494 propõe-se a adição de um agente expansível à forma de dosagem para evitar o abuso. Quando se adiciona água ao extracto do ingrediente activo, este agente incha e assegura que o filtrado separado do gel contém apenas uma pequena quantidade do ingrediente activo.

O comprimido multicamadas divulgado em WO 95/20947 é baseado numa abordagem similar à prevenção de abuso parentérico, o referido comprimido contendo o ingrediente activo com potencial de dependência e pelo menos um formador de gel, cada um em diferentes camadas.

Em WO 03/015531 A2 divulga-se outra abordagem para a prevenção do abuso parentérico. Ali descreve-se uma forma de dosagem contendo um opióide analgésico e um corante como agente adverso. A cor libertada ao interferir-se com a forma de dosagem, tem o objectivo de desencorajar o consumidor abusivo de usar a forma de dosagem que foi alterada.

Outra opção conhecida para dificultar o abuso envolve a adição de antagonistas dos ingredientes activos da forma de dosagem, por exemplo, naloxona ou naltexona no caso de opióides, ou compostos que provoquem uma resposta defensiva fisiológica, tal como, por exemplo, raiz de ipecacuanha (ipecac).

Porém, como na maioria dos casos de abuso ainda é necessário pulverizar a forma de dosagem que compreende o ingrediente activo adequado ao abuso, um objecto do presente invento foi dificultar ou evitar a pulverização precedente ao abuso da forma de dosagem por meios convencionalmente disponíveis a um potencial consumidor abusivo, e proporcionar assim uma forma de dosagem para ingredientes activos com potencial de dependência que assegure o efeito terapêutico desejado quando administrada correctamente, mas da qual os ingredientes activos não podem ser convertidos numa forma adequada ao abuso simplesmente por pulverização.

O referido objectivo foi alcançado com a forma de dosagem à prova de abuso termoformada sem extrusão de acordo com o invento, a qual contém, para além de um ou mais ingredientes activos com potencial de dependência (A), pelo menos um polímero sintético ou natural (C) e opcionalmente pelo menos uma cera (D), em que o componente (C) e o opcionalmente presente componente (D) em cada caso exibem uma resistência à ruptura de pelo menos 500 N.

A utilização de polímeros com a mínima resistência à ruptura estipulada (medida como estabelecido no pedido), preferivelmente em tais quantidades que a forma de dosagem também exhibe uma resistência à ruptura mínima de pelo menos 500 N, significa que a pulverização da forma de dosagem é consideravelmente mais difícil por meios convencionais, deste modo dificultando ou evitando o subsequente abuso.

Se a cominuição for inadequada, a administração parentérica, em particular intravenosa, não pode ser levada a cabo de forma segura, ou então a extracção do ingrediente activo leva demasiado tempo para o consumidor abusivo, ou a administração oral não dá origem a "kick" porque a libertação não é instantânea.

De acordo com o invento, cominuição significa pulverização da forma de dosagem por meios convencionais disponíveis ao consumidor abusivo, tal como, por exemplo, um almofariz e pilão, um martelo, um maço ou outros meios habituais de pulverização por aplicação de força.

A forma de dosagem de acordo com o invento é por isso adequada à prevenção do abuso parentérico, nasal e/ou oral de ingredientes activos, preferivelmente de ingredientes activos farmacêuticos com potencial de dependência.

A pessoa perita na especialidade conhece os ingredientes activos farmacêuticos com potencial de dependência, assim como as suas quantidades a usar e processos para a sua produção, e os ingredientes podem estar presentes na forma de dosagem de acordo com o invento como tal ou na forma dos seus correspondentes derivados, ou como específicos ésteres ou éteres, ou em cada caso na forma de correspondentes compostos

fisiologicamente aceitáveis, em particular na forma dos seus sais ou solvatos, ou como racematos ou estereoisómeros. A forma de dosagem de acordo com o invento também é adequada para administração de dois ou mais ingredientes activos farmacêuticos. A forma de dosagem contém preferivelmente apenas um ingrediente activo específico.

A forma de dosagem de acordo com o invento é particularmente adequada para evitar o abuso de um ingrediente activo farmacêutico seleccionado do grupo que compreende opióides, tranquilizantes, preferivelmente benzodiazepinas, barbituratos, estimulantes e outros narcóticos.

A forma de dosagem de acordo com o invento é muito particularmente adequada à prevenção do abuso de um opióide, tranquilizante ou outro narcótico seleccionado do grupo que consiste de N-{1-[2-(4-etil-5-oxo-2-tetrazolin-1-il)etil]-4-metoximetil-4-piperidil}propionanilida (alfentanil), ácido 5,5-dialilbarbitúrico (alobarbital), alilprodina, alfaprodina, 8-cloro-1-metil-6-fenil-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]-[1,4]-benzodiazepina (alprazolam), 2-dietilaminopropiofenona (anfepramona), (±)-*a*-metilfenotilamina (anfetamina), 2-(*a*-metilfenotilamino)-2-fenilacetonitrilo (anfetaminil), ácido 5-etil-5-isopentilbarbitúrico (amobarbital), anileridina, apocodeína, ácido 5,5-dietilbarbitúrico (barbital), benzilmorfina, bezitramida, 7-bromo-5-(2-piridil)-1*H*-1,4-benzodiazepina-2(3*H*)-ona (bromazepam), 2-bromo-4-(2-clorofenil)-9-metil-6*H*-tieno[3,2-*f*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]-[1,4]diazepina (brotizolam), 17-ciclopropilmetil-4,5*a*-epoxi-7*a*[(*S*)-1-hidroxi-1,2,2-trimetil-propil]-6-metoxi-6,14-*endo*-etanomorfinan-3-ol (buprenorfina), ácido 5-butil-5-etilbarbitúrico (butobarbital), butorfanol, (7-cloro-1,3-dihidro-1-metil-2-oxo-5-fenil-2*H*-1,4-benzodiazepin-3-il)dimetilcarbamato (camazepam), (1*S*,2*S*)-2-amino-1-fenil-1-propanol (catina/*D*-norpseudoefedrina), 7-cloro-*N*-metil-5-fenil-3*H*-1,4-benzodiazepin-2-ilamina-4-óxido (clordiazepóxido), 7-cloro-1-metil-5-fenil-1*H*-1,5-benzodiazepina-2,4(3*H*,5*H*)-diona (clobazam), 5-(2-clorofenil)-7-nitro-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (clonazepam), clonitazeno, ácido 7-cloro-2,3-dihidro-2-oxo-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepina-3-carboxílico (clorazepato), 5-(2-clorofenil)-7-etil-1-metil-1*H*-tieno-

[2,3-e][1,4]diazepin-2(3H)-ona (clotiazepam), 10-cloro-11b-(2-clorofenil)-2,3,7,11b-tetra-hidrooxazolo[3,2-d][1,4]-benzodiazepin-6(5H)-ona (cloxazolam), (-)-metil-[3 $\beta$ -benzoíloxi-2 $\beta$ (1aH,5aH)-tropancarboxilato] (cocaína), 4,5a-epoxi-3-metoxi-17-metil-7-morfinan-6a-ol (codeína), ácido 5-(1-ciclo-hexenil)-5-etilbarbitúrico (ciclobarbitol), ciclofano, ciprenorfina, 7-cloro-5-(2-clorofenil)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona (delorazepam), desomorfina, dextromoramida, (+)-(1-benzil-3-dimetilamino-2-metil-1-fenilpropil)propionato (dextropropoxifeno), dezocina, diampromida, diamorfona, 7-cloro-1-metil-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona (diazepam), 4,5a-epoxi-3-metoxi-17-metil-6a-morfinanol (di-hidrocodeína), 4,5 $\alpha$ -epoxi-17-metil-3,6a-morfinandiol (di-hidromorfina), dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, (6aR,10aR)-6,6,9-trimetil-3-pentil-6a,7,8,10a-tetra-hidro-6H-benzo[c]cromen-1-ol (dronabinol), eptazocina, 8-cloro-6-fenil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina (estazolam), etoeptazina, etilmetiltiambuteno, 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-2,3-di-hidro-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepina-3-carboxilato de etilo (loflazepato de etilo), 4,5 $\alpha$ -epoxi-3-etoxi-17-metil-7-morfinan-6 $\alpha$ -ol (etilmorfina), etonitazeno, 4,5 $\alpha$ -epoxi-7 $\alpha$ -(1-hidroxi-1-metilbutil)-6-metoxi-17-metil-6,14-endo-eteno-morfinan-3-ol (etorfina), N-etil-3-fenil-8,9,10-trinorbornan-2-ilamina (fencanfamina), 7-[2-( $\alpha$ -metil-fenotilamino)etil]-teofilina (fenotilina), 3-( $\alpha$ -metil-fenotilamino)propionitrilo (fenproporex), N-(1-fenotil-4-piperidil)propionanilida (fentanil), 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-1-metil-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona (fludiazepam), 5-(2-fluorofenil)-1-metil-7-nitro-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona (flunitrazepam), 7-cloro-1-(2-dietilaminoetil)-5-(2-fluorofenil)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona (flurazepam), 7-cloro-5-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-ona (halazepam), 10-bromo-11b-(2-fluorofenil)-2,3,7,11b-tetra-hidro[1,3]oxazolil[3,2-d][1,4]benzodiazepin-6(5H)-ona (haloxazolam), heroína, 4,5 $\alpha$ -epoxi-3-metoxi-17-metil-6-morfinanona (hidrocodona), 4,5 $\alpha$ -epoxi-3-hidroxi-17-metil-6-morfinanona (hidromorfona), hidroxipetidina, isometadona, hidroximetilmorfinano, 11-cloro-8,12b-di-hidro-2,8-dimetil-12b-fenil-4H-[1,3]oxazino[3,2-d][1,4]benzodiazepina-4,7(6H)-diona (cetazolam), 1-[4-(3-hidroxifenil)-1-metil-4-

piperidil]-1-propanona (cetobemidona), acetato de (3*S*,6*S*)-6-dimetilamino-4,4-difenil-heptan-3-ilo (levacetilmetadol (LAAM)), (-)-6-dimetilamino-4,4-difenol-3-heptanona (levometadona), (-)-17-metil-3-morfinanol (levorfanol), levofenacilmorfano, lofentanil, 6-(2-clorofenil)-2-(4-metil-1-piperazinilmetileno)-8-nitro-2*H*-imidazo[1,2-*a*][1,4]-benzodiazepin-1(4*H*)-ona (loprazolam), 7-cloro-5-(2-clorofenil)-3-hidroxi-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (lorazepam), 7-cloro-5-(2-clorofenil)-3-hidroxi-1-metil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (lormetazepam), 5-(4-clorofenil)-2,5-di-hidro-3*H*-imidazo[2,1-*a*]isoindol-5-ol (mazindol), 7-cloro-2,3-di-hidro-1-metil-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepina (medazepam), *N*-(3-cloropropil)- $\alpha$ -metilfenotilamina (mefenorex), meperidina, 2-metil-2-propiltrimetileno dicarbamato (meprobamato), meptazinol, metazocina, metilmorfina, *N*, $\alpha$ -dimetilfenotilamina (metanfetamina), ( $\pm$ )-6-dimetilamino-4,4-difenil-3-heptanona (metadona), 2-metil-3-*o*-tolil-4(3*H*)-quinazolinona (metaqualona), 2-fenil-2-(2-piperidil)acetato de metilo (metilfenidato), ácido 5-etil-1-metil-5-fenilbarbitúrico (metilfenobarbital), 3,3-dietil-5-metil-2,4-piperidinadiona (metiprilon), metopon, 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4*H*-imidazo[1,5-*a*][1,4]benzodiazepina (midazolam), 2-(benzidril-sulfinil)acetamida (modafinil), 4,5 $\alpha$ -epoxi-17-metil-7-morfinan-3,6 $\alpha$ -diol (morfina), mirofina, ( $\pm$ )-*trans*-3-(1,1-dimetil-heptil)-7,8,10,10 $\alpha$ -tetra-hidro-1-hidroxi-6,6-dimetil-6*H*-dibenzo[*b*,*d*]piran-9(6 $\alpha$ *H*)-ona (nabilona), nalbufina, nalorfina, narceína, nicomorfina, 1-metil-7-nitro-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (nimetazepam), 7-nitro-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (nitrazepam), 7-cloro-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (nordazepam), norlevorfanol, 6-dimetilamino-4,4-difenil-3-hexanona (normetadona), normorfina, norpipanona, a exsudação das plantas pertencendo à espécie *Papaver somniferum* (ópio), 7-cloro-3-hidroxi-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (oxazepam), (*cis-trans*)-10-cloro-2,3,7,11*b*-tetra-hidro-2-metil-11*b*-feniloxazolo[3,2-*d*][1,4]benzodiazepin-6-(5*H*)-ona (oxazolam), 4,5 $\alpha$ -epoxi-14-hidroxi-3-metoxi-17-metil-6-morfinanona (oxicodona), oximorfona, plantas e partes de plantas pertencendo à espécie *Papaver somniferum* (incluindo a subespécie *setigerum*), papaveretum, 2-imino-5-fenil-4-oxazolidinona (pernolina), 1,2,3,4,5,6-hexa-hidro-6,11-dimetil-3-(3-metil-2-butenil)-2,6-metano-3-benzazocin-8-ol

(pentazocina), ácido 5-etil-5-(1-metilbutil)-barbitúrico (pentobarbital), 1-metil-4-fenil-4-piperidina carboxilato de etilo (petidina), fenadoxona, fenomorfanol, fenazocina, fenoperidina, piminodina, folcodina, 3-metil-2-fenilmorfolina (fenmetrazina), ácido 5-etil-5-fenilbarbitúrico (fenobarbital),  $\alpha,\alpha$ -dimetilfenotilamina (fentermina), 7-cloro-5-fenil-1-(2-propinil)-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (pinazepam), álcool  $\alpha$ -(2-piperidil)benzidrílico (pipradrol), 1'-(3-ciano-3,3-difenilpropil)[1,4'-bipiperidina]-4'-carboxamida (piritramida), 7-cloro-1-(ciclopropilmetil)-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (prazepam), profadol, proeptazina, promedol, properidina, propoxifeno, N-(1-metil-2-piperidinoetil)-N-(2-piridil)propionamida, 3-[4-metoxycarbonil-4-(*N*-fenilpropanamido)piperidino]propanoato de metilo (remifentanil), ácido 5-sec-butil-5-etilbarbitúrico (secbutabarbital), ácido 5-alil-5-(1-metilbutil)-barbitúrico (secobarbital), N-{4-metoximetil-1-[2-(2-tienil)etil]-4-piperidil}propionanilida (sufentanil), 7-cloro-2-hidroximetil-5-fenil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (temazepam), 7-cloro-5-(1-ciclo-hexenil)-1-metil-1*H*-1,4-benzodiazepin-2(3*H*)-ona (tetrazepam), 2-dimetilamino-1-fenil-3-ciclo-hexeno-1-carboxilato de etilo (tilidina (*cis* e *trans*)), tramadol, 8-cloro-6-(2-clorofenil)-1-metil-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]benzodiazepina (triazolam), ácido 5-(1-metilbutil)-5-vinilbarbitúrico (vinilbital), (1*R*,2*R*)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol, (1*R*,2*R*,4*S*)-2-(dimetilamino)metil-4-(*p*-fluorobenziloxi)-1-(*m*-metoxifenil)-ciclo-hexanol, (1*R*,2*R*)-3-(2-dimetilaminometilciclo-hexil)fenol, (1*S*,2*S*)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)fenol, (2*R*,3*R*)-1-dimetilamino-3(3-metoxifenil)-2-metil-pentan-3-ol, (1*RS*,3*RS*,6*RS*)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil)-ciclo-hexan-1,3-diol, preferivelmente na forma de racemato, 2-(4-isobutil-fenil)-propionato de 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclo-hexil)fenilo, 2-(6-metoxinaftalen-2-il)-propionato de 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclo-hexil)fenilo, 2-(4-isobutil-fenil)-propionato de 3-(2-dimetilaminometil-ciclo-hex-1-enil)-fenilo, 2-(6-metoxinaftalen-2-il)-propionato de 3-(2-dimetilaminometil-ciclo-hex-1-enil)-fenilo, éster 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclo-hexil)-fenílico do ácido (RR-SS)-2-acetoxi-4-trifluorometil-benzóico, éster 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclo-hexil)-fenílico do ácido (RR-SS)-2-hidroxi-4-

trifluorometil-benzóico, éster 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclo-hexil)-fenílico do ácido (RR-SS)-4-cloro-2-hidroxi-benzóico, éster 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclo-hexil)-fenílico do ácido (RR-SS)-2-hidroxi-4-metil-benzóico, éster 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclo-hexil)-fenílico do ácido (RR-SS)-2-hidroxi-4-metoxi-benzóico, éster 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclo-hexil)-fenílico do ácido (RR-SS)-2-hidroxi-5-nitro-benzóico, éster 3-(2-dimetilaminometil-1-hidroxi-ciclo-hexil)-fenílico do ácido (RR-SS)-2',4'-difluoro-3-hidroxi-bifenil-4-carboxílico e os correspondentes compostos estereoisoméricos, os seus correspondentes derivados em cada caso, em particular amidas, ésteres ou éteres, e os seus compostos fisiologicamente aceitáveis em cada caso, em particular os seus sais e solvatos, em especial e preferivelmente os cloridratos.

A forma de dosagem de acordo com o invento está numa forma particularmente adequada para a prevenção do abuso de um ingrediente activo opióide seleccionado do grupo que compreende oxicodona, hidromorfona, morfina, tramadol e os seus derivados ou compostos fisiologicamente aceitáveis, preferivelmente os seus cloridratos.

A forma de dosagem de acordo com o invento está ainda em forma particularmente adequada à prevenção do abuso de um ingrediente opióide activo seleccionado do grupo que compreende (1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol, (2R,3R)-1-dimetilamino-3-(3-metoxi-fenil)-2-metil-pentan-3-ol, (1RS,3RS,6RS)-6-dimetilaminometil-1-(3-metoxi-fenil)-ciclo-hexano-1,3-diol, (1R,2R)-3-(2-dimetilaminoetil-ciclo-hexil)-fenol, os seus sais fisiologicamente aceitáveis, preferivelmente cloridratos, enantiómeros, estereoisómeros, diastereómeros e racematos fisiologicamente aceitáveis, e os seus derivados fisiologicamente aceitáveis, preferivelmente éteres, ésteres ou amidas.

Estes compostos e processos para a sua produção estão descritos em EP-A-693475 ou EP-A-780369.

Para se obter a necessária resistência à ruptura da forma de dosagem de acordo com o invento, utiliza-se pelo menos um polímero sintético ou natural (C) com uma

resistência à ruptura, medida pelo método divulgado no presente pedido, de pelo menos 500 N. Com este fim, é preferível utilizar pelo menos um polímero seleccionado do grupo compreendido por óxidos de polialquileno, preferivelmente óxido de polimetileno, óxido de polietileno, óxido de polipropileno; polietileno, polipropileno, cloreto de polivinilo, policarbonato, poliestireno, poliacrilato, os seus copolímeros, e misturas de pelo menos dois destes polímeros mencionados. Preferem-se os óxidos de polialquileno termoplásticos de elevado peso molecular. Os óxidos de polietileno de elevado peso molecular, com um peso molecular de pelo menos 0,5 milhão, preferivelmente de pelo menos 1 milhão até 15 milhões, determinado por medições reológicas, são particularmente preferidos. Estes polímeros têm uma viscosidade de 4500 a 17600 cP a 25°C, medida numa solução aquosa a 5% em peso usando um modelo de viscosímetro RVF Brookfield (veio nº 2/velocidade rotacional de 2 rpm), de 400 a 4000 cP, medida numa solução aquosa a 2% em peso com o viscosímetro mencionado (veio nº 1 ou 3/velocidade rotacional de 10 rpm), ou de 1650 a 10000 cP, medida numa solução aquosa a 1% em peso com o viscosímetro mencionado (veio nº 2/velocidade rotacional de 2 rpm).

Os polímeros são usados preferivelmente em forma de pó. Estes podem ser solúveis em água.

Para se obter a necessária resistência à ruptura da forma de dosagem de acordo com o invento, é ainda possível utilizar adicionalmente pelo menos uma cera sintética ou natural (D) com uma resistência à ruptura, medida pelo método divulgado no presente pedido, de pelo menos 500 N. Preferem-se ceras com um ponto de amolecimento de pelo menos 60°C. A cera de carnaúba e a cera de abelha são particularmente preferidas. A cera de carnaúba é muito particularmente preferida. A cera de carnaúba é uma cera natural obtida das folhas da palmeira de carnaúba e tem um ponto de amolecimento de pelo menos 80°C. Quando se utiliza adicionalmente um componente de cera, faz-se em conjunto com pelo menos um polímero (C) numa quantidade que resulte numa forma de dosagem com uma resistência à ruptura de pelo menos 500 N.

O componente (C) é utilizado preferivelmente numa quantidade de 35 a 99,9% em peso, particularmente desejável pelo menos 50% em peso, muito particularmente desejável pelo menos 60% em peso relativamente ao peso total da forma de dosagem.

As substâncias auxiliares (B) que podem ser utilizadas são aquelas substâncias auxiliares conhecidas que se usam convencionalmente na formulação de formas sólidas de dosagem. Consistem preferivelmente de plasticizantes tais como polietilenoglicol, substâncias auxiliares que influenciam a libertação de ingredientes activos, preferivelmente hidrófobas ou hidrófilas, preferivelmente polímeros hidrófilos, muito particularmente preferível hidroxipropilcelulose e/ou antioxidantes. Os antioxidantes adequados são ácido ascórbico, butil-hidroxianisol, butil-hidroxitolueno, sais de ácido ascórbico, monotioglicerol, ácido fosforoso, vitamina C, vitamina E e os seus derivados, bissulfito de sódio, particularmente desejável o butil-hidroxitolueno (BHT) ou o butil-hidroxianisol (BHA) e o  $\alpha$ -tocoferol.

O antioxidante é usado preferivelmente em quantidades de 0,01 a 10% em peso, preferivelmente de 0,03 a 5% em peso relativamente ao peso total da forma de dosagem.

As formas de dosagem de acordo com o invento distinguem-se por, devido à sua dureza, não poderem ser pulverizadas por meios convencionais de cominuição disponíveis a um consumidor abusivo, tal como um almofariz e pilão. Isto elimina virtualmente o abuso pelas vias oral ou parentérica, em particular pelas vias intravenosa ou nasal. Porém, de forma a evitar qualquer abuso possível da forma de dosagem de acordo com o invento, numa concretização preferida, as formas de dosagem de acordo com o invento podem conter, na forma de substâncias auxiliares (B), outros agentes que dificultem ou evitem o abuso.

A forma de dosagem à prova de abuso de acordo com o invento, a qual compreende, para além de um ou mais ingredientes activos com potencial de dependência, pelo menos um polímero de endurecimento (C) e opcionalmente pelo menos

uma cera (D), pode deste modo também compreender pelo menos um dos seguintes componentes (a)-(e) como substâncias auxiliares (B):

- (a) pelo menos uma substância que irrita as passagens nasais e/ou a faringe,
- (b) pelo menos um agente de aumento de viscosidade, o qual, com o auxílio de uma quantidade mínima necessária de um líquido aquoso forma um gel com o extracto obtido da forma de dosagem, gel esse que preferivelmente permanece visualmente diferenciável ao ser introduzido numa quantidade adicional de um líquido aquoso,
- (c) pelo menos um antagonista de cada um dos ingredientes activos com potencial de dependência,
- (d) pelo menos um emético,
- (e) pelo menos um corante como agente adverso,
- (f) pelo menos uma substância amarga.

Adicionalmente, cada um dos componentes de (a) a (f) são individualmente adequados para fazer a forma de dosagem à prova de abuso de acordo com o invento. Assim, o componente (a) é preferivelmente adequado para fazer a forma de dosagem à prova de abuso nasal, oral e/ou parentérico, preferivelmente contra o abuso intravenoso, o componente (b) é preferivelmente adequado para fazer a forma de dosagem à prova de abuso parentérico, particularmente desejável contra o abuso intravenoso e/ou nasal, o componente (c) é preferivelmente adequado para fazer a forma de dosagem à prova de abuso nasal e/ou parentérico, particularmente desejável contra o abuso intravenoso, o componente (d) é preferivelmente adequado para fazer a forma de dosagem à prova de abuso parentérico, particularmente desejável contra o abuso intravenoso, e/ou oral, e/ou nasal, o componente (e) é adequado como um meio de intimidação visual contra o abuso oral ou parentérico e o componente (f) é adequado contra o abuso oral ou nasal. O uso combinado de acordo com o invento de pelo menos um dos componentes atrás mencionados torna

possível evitar ainda mais eficazmente o abuso das formas de dosagem de acordo com o invento.

Numa concretização, a forma de dosagem de acordo com o invento pode também compreender dois ou mais componentes (a)-(f) em associação, preferivelmente (a), (b) e opcionalmente (c) e/ou (f) e/ou (e), ou (a), (b) e opcionalmente (d) e/ou (f) e/ou (e).

Noutra concretização, a forma de dosagem de acordo com o invento pode compreender todos os componentes (a)-(f).

No caso da forma de dosagem de acordo com o invento compreender o componente (a) para evitar o abuso, as substâncias que irritam as passagens nasais e/ou a faringe que podem ser consideradas de acordo com o invento são quaisquer substâncias que ao serem administradas por via das passagens nasais e/ou da faringe, provocam uma reacção física tão desagradável ao consumidor abusivo, por exemplo, ardor, que ele/ela não deseja ou não pode continuar a sua administração; ou há uma reacção fisiológica contra o consumo do correspondente ingrediente activo, por exemplo, secreção nasal aumentada ou espirros. Estas substâncias que convencionalmente irritam as passagens nasais e/ou a faringe podem também provocar uma sensação muito desagradável ou até mesmo uma dor insuportável quando administradas parentericamente, em particular intravenosamente, de tal modo que o consumidor abusivo não deseja ou não pode continuar a tomar a substância.

As substâncias particularmente adequadas à irritação das passagens nasais e/ou da faringe são aquelas que causam ardor, comichão, ou provocam espirros, maior produção de secreções ou uma combinação de pelo menos dois destes estímulos. As substâncias apropriadas e as suas quantidades convencionalmente usadas são em si conhecidas pelo perito ou podem ser determinadas por simples testes preliminares.

A substância do componente (a) que irrita as passagens nasais e/ou a faringe é baseada preferivelmente em um ou mais constituintes, ou em uma ou mais partes de planta de pelo menos uma droga de uma substância picante.

As correspondentes drogas de substâncias picantes são em si conhecidas pelo perito na especialidade e estão descritas em, por exemplo, "Pharmazeutische Biologie - Drogen und ihre Inhaltsstoffe" pelo Prof. Dr. Hildebert Wagner, 2ª edição revista, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart-New York, 1982, páginas 82 et seq.. A correspondente descrição é introduzida aqui como referência e considera-se como fazendo parte da divulgação.

Uma unidade de dosagem significa uma unidade de administração separada ou separável, tal como, por exemplo, um comprimido ou uma cápsula.

Um ou mais constituintes de pelo menos uma droga de substância picante seleccionada do grupo que consiste de *Allii sativi bulbus* (alho), *Asari rhizoma cum herba* (raiz e folhas de Asarum), *Calami rhizoma* (raiz de Calamus), *Capsici fructus* (pimento), *Capsici fructus acer* (pimenta de Cayenne), *Curcumae longae rhizoma* (raiz de açafrão), *Curcumae xanthorrhizae rhizoma* (raiz da açafrão javanesa), *Galangae rhizoma* (raiz de galanga), *Myristicae semen* (noz-moscada), *Piperis nigri fructus* (pimenta), *Sinapis albae semen* (semente de mostarda branca), *Sinapis nigri semen* (semente de mostarda preta), *Zedoariae rhizoma* (raiz de zedoária) e *Zingiberis rhizoma* (raiz de gengibre), particularmente desejável do grupo que consiste de *Capsici fructus* (pimento), *Capsici fructus acer* (pimenta de Cayenne) e *Piperis nigri fructus* (pimenta) pode preferivelmente ser adicionado como componente (a) à forma de dosagem de acordo com o invento.

Os constituintes das drogas de substâncias picantes compreendem preferivelmente compostos de o-metoxi-(metil)fenol, compostos de amida de ácido, óleos de mostarda, compostos de sulfureto ou compostos derivados destes.

Em particular, prefere-se que pelo menos um constituinte das drogas de substâncias picantes seja seleccionado do grupo que consiste de miristicina, elemicina, isoeugenol,  $\alpha$ -asarona, safrole, gingeróis, xantorizol, capsaicinóides, preferivelmente capsaicina, derivados de capsaicina tais como N-vanilil-9E-octadecenamida, di-hidrocapsaicina, nordi-hidrocapsaicina, homocapsaicina, norcapsaicina e

nomorcapsaicina, piperina, preferivelmente trans-piperina, glucosinolatos, preferivelmente baseado em óleos não voláteis de mostarda, particularmente desejável baseado em óleo de p-hidroxibenzilo de mostarda, óleo de metilmercapto de mostarda ou óleo de metilsulfonilo de mostarda, e compostos derivados destes constituintes.

A forma de dosagem de acordo com o invento pode preferivelmente conter as partes de planta das correspondentes drogas de substâncias picantes numa quantidade de 0,01 a 30% em peso, particularmente desejável de 0,1 a 0,5% em peso, em cada caso relativamente ao peso total da unidade de dosagem.

Quando se utiliza um ou mais constituintes das correspondentes drogas de substâncias picantes, a sua quantidade numa unidade de dosagem de acordo com o invento, preferivelmente totaliza 0,001 a 0,005% em peso relativamente ao peso total da unidade de dosagem.

Outra opção para evitar o abuso da forma de dosagem de acordo com o invento consiste em adicionar à forma de dosagem pelo menos um agente de aumento de viscosidade como um adicional componente (b) para prevenção do abuso, o qual, com o auxílio de uma quantidade mínima necessária de um líquido aquoso forma um gel com o extracto obtido de uma forma de dosagem, gel esse que é virtualmente impossível de administrar de forma segura e permanece preferivelmente visualmente diferenciável ao ser introduzido numa quantidade adicional de um líquido aquoso.

Para os fins do presente invento, visualmente diferenciável significa que o gel que contém o ingrediente activo formado com o auxílio de uma quantidade mínima necessária de líquido aquoso, ao ser introduzido, preferivelmente com a assistência de uma agulha hipodérmica, numa quantidade adicional de líquido aquoso a 37°C, permanece substancialmente insolúvel e coeso e não pode ser disperso facilmente de maneira a poder ser administrado parentericamente, em particular, intravenosamente, de forma segura. Preferivelmente, o material permanece visualmente diferenciável durante pelo menos 1 minuto, preferivelmente

durante pelo menos 10 minutos.

A viscosidade aumentada do extracto torna mais difícil, ou até mesmo impossível, a sua passagem através de uma agulha ou a sua injeção. Quando o gel permanece visualmente diferenciável, isto significa que o gel obtido depois de ser introduzido numa quantidade adicional de líquido aquoso, por exemplo, por injeção no sangue, inicialmente permanece na forma de um fio bastante coeso, o qual, embora possa de facto ser partido em fragmentos mais pequenos, não pode ser disperso nem mesmo dissolvido de maneira a poder ser administrado parentericamente, em particular intravenosamente, de forma segura. Em combinação com pelo menos um opcionalmente presente componente de (a) a (e), isto resulta adicionalmente num ardor desagradável, vômitos, sabor ofensivo e/ou dissuasão visual.

A administração intravenosa deste gel muito provavelmente resultaria na obstrução dos vasos sanguíneos em sério detrimento para a saúde do consumidor abusivo.

Para determinar se o agente de aumento de viscosidade é adequado como componente (b) para utilizar numa forma de dosagem de acordo com o invento, o ingrediente activo é misturado com o agente de aumento de viscosidade e suspenso em 10 ml de água a uma temperatura de 25°C. Se isto resultar na formação de um gel que satisfaça as condições referidas atrás, o correspondente agente de aumento de viscosidade é adequado para prevenir ou impedir o abuso das formas de dosagem de acordo com o invento.

No caso de se adicionar o componente (b) a uma forma de dosagem de acordo com o invento, utilizam-se um ou mais agentes de aumento de viscosidade seleccionados do grupo que compreende celulose microcristalina com 11% em peso de carboximetilcelulose sódica (Avicel<sup>®</sup> RC 591), carboximetilcelulose sódica (Blanose<sup>®</sup>, CMC-Na C300P<sup>®</sup>, Frimulsion BLC-5<sup>®</sup>, Tilose C300 P<sup>®</sup>), ácido poliacrílico (Carbopol<sup>®</sup> 980 NF, Carbopol<sup>®</sup> 981), farinha de semente de alfarroba (Cesagum<sup>®</sup> LA-200, Cesagum<sup>®</sup> LID/150, Cesagum<sup>®</sup> LN-1), pectinas preferivelmente de citrinos ou maçãs (Cesapectin<sup>®</sup> HM Medium Rapid Set), amido de trigo ceroso (C\*Gel 04201<sup>®</sup>),

alginato de sódio (Frimulsion ALG (E401)<sup>®</sup>), farinha de guar (Frimulsion BM<sup>®</sup>, Polygum 26/1-75<sup>®</sup>), carragenina iota (Frimulsion D021<sup>®</sup>), goma karaia, goma gelana (Kelcogel F<sup>®</sup>, Kelcogel LT100<sup>®</sup>), galactomanana (Meyproгат 150<sup>®</sup>), farinha de feijão tara (Poligum 43/1<sup>®</sup>), alginato de propilenoglicol (Protanal-Ester SD-LB<sup>®</sup>), hialuronato de sódio, goma adragante, goma de tara (Vidogum SP 200<sup>®</sup>), goma welana de polissacáridos fermentados (K1A96), goma xantana (Xantural 180<sup>®</sup>). As xantanas são particularmente preferidas. Os nomes dentro de parênteses são os nomes de marca pelos quais os produtos são comercialmente conhecidos. Em geral, uma quantidade de 0,1 a 20% em peso, particularmente desejável de 0,1 a 15% em peso do(s) agente(s) de aumento de viscosidade é suficiente para satisfazer as condições atrás referidas.

Os agentes de aumento de viscosidade do componente (b), quando proporcionados estão presentes preferivelmente na forma de dosagem de acordo com o invento em quantidades  $\geq 5$  mg por unidade de dosagem, *i.e.* por unidade de administração.

Numa concretização particularmente preferida do presente invento, os agentes de aumento de viscosidade usados como componente (b) são aqueles que ao serem extraídos da forma de dosagem com a mínima quantidade necessária de líquido aquoso, formam um gel contendo bolhas de ar. O gel resultante distingue-se pela sua aparência turva, o que proporciona ao potencial consumidor abusivo um aviso óptico adicional desencorajando-o de administrar o gel parentericamente.

O componente (C) pode também opcionalmente servir como um agente adicional de aumento de viscosidade, o qual forma um gel com o auxílio de uma quantidade mínima de um líquido aquoso.

Também é possível formular o agente de aumento de viscosidade e os outros constituintes da forma de dosagem de acordo com o invento numa disposição mútua e fisicamente separada.

De forma a desencorajar e evitar o abuso, a forma de dosagem de acordo com o invento pode ainda compreender o componente (c), nomeadamente um ou mais antagonistas do

ingrediente ou ingredientes activos com potencial de dependência, onde os antagonistas estão preferivelmente separados fisicamente dos restantes constituintes da forma de dosagem do invento de acordo com a forma e não exercem qualquer efeito quando usados correctamente.

Os antagonistas adequados à prevenção do abuso dos ingredientes activos são em si conhecidos pela pessoa perita na especialidade e podem estar presentes como tal na forma de dosagem de acordo com o invento, ou na forma de correspondentes derivados, em particular ésteres ou éteres, ou em cada caso na forma de correspondentes compostos fisiologicamente aceitáveis, em particular na forma dos seus sais ou solvatos.

Quando o ingrediente activo presente na forma de dosagem é um opióide, o antagonista usado é preferivelmente um antagonista seleccionado do grupo que compreende naloxona, naltrexona, nalmefeno, nalida, nalmexona, nalorfina ou nalufina, em cada caso opcionalmente na forma de um correspondente composto fisiologicamente aceitável, em particular na forma de uma base, um sal ou um solvato. Quando o componente (c) é proporcionado, os correspondentes antagonistas são usados preferivelmente numa quantidade  $\geq 1$  mg, particularmente preferível numa quantidade de 3 a 100 mg, muito particularmente preferível numa quantidade de 5 a 50 mg por forma de dosagem, *i.e.* por unidade de administração.

Quando uma forma de dosagem de acordo com o invento compreende um estimulante como ingrediente activo, o antagonista é preferivelmente um neuroléptico, preferivelmente pelo menos um composto seleccionado do grupo que consiste de haloperidol, prometazina, flufenazina, perfenazina, levomepromazina, tioridazina, perazina, clorpromazina, clorprotixina, zuclopentixol, flupentixol, protipendil, zotepina, benperidol, pipamperona, melperona e bromperidol.

Uma forma de dosagem de acordo com o invento compreende estes antagonistas preferivelmente numa dose terapêutica convencional conhecida pela pessoa perita na especialidade, particularmente desejável numa quantidade duas a quatro vezes

superior à dose convencional por unidade de administração.

Quando a combinação para desencorajar e prevenir o abuso da forma de dosagem de acordo com o invento compreende o componente (d), pode compreender pelo menos um emético que se encontra preferivelmente presente numa disposição fisicamente separada dos outros componentes da forma de dosagem de acordo com o invento e não exerce o seu efeito no corpo quando usado correctamente.

Os eméticos adequados à prevenção do abuso de um ingrediente activo são em si conhecidos pela pessoa perita na especialidade e podem estar presentes como tal na forma de dosagem de acordo com o invento, ou na forma de correspondentes derivados, em particular ésteres ou éteres, ou em cada caso na forma de correspondentes compostos fisiologicamente aceitáveis, em particular na forma dos seus sais ou solvatos.

Um emético baseado em um ou mais constituintes da raiz de ipecacuanha (ipecac), preferivelmente baseado no constituinte emetina, pode preferivelmente ser considerado para a forma de dosagem de acordo com o invento como se descreve, por exemplo, em "Pharmazeutische Biologie - Drogen und ihre Inhaltsstoffe" pelo Prof. Dr. Hildebert Wagner, 2ª, edição revista, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York, 1982. A correspondente descrição na literatura é deste modo aqui introduzida como referência e considera-se como fazendo parte da divulgação.

A forma de dosagem de acordo com o invento pode preferivelmente compreender a emetina emética como componente (d), preferivelmente numa quantidade  $\geq 3$  mg, particularmente preferível  $\geq 10$  mg, e muito particularmente preferível numa quantidade  $\geq 20$  mg por forma de dosagem, i.e. unidade de administração.

Da mesma maneira, a apomorfina pode preferivelmente ser usada como emético contra o abuso de acordo com o invento, preferivelmente numa quantidade  $\geq 3$  mg, particularmente preferível  $\geq 5$  mg, e muito particularmente preferível  $\geq 7$  mg por unidade de administração.

Quando a forma de dosagem de acordo com o invento contém o componente (e) como substância adicional auxiliar para prevenção do abuso, a utilização deste corante causa a coloração intensa de uma solução aquosa correspondente, em particular quando se tenta extrair o ingrediente activo para administração parentérica, preferivelmente intravenosa, coloração essa que pode actuar como dissuasor para o potencial consumidor abusivo. O abuso oral, o qual convencionalmente começa pela extracção aquosa do ingrediente activo, pode também ser evitado por esta coloração. Quantidades e corantes adequados requeridos para a necessária dissuação podem ser encontrados em WO 03/015531, onde a correspondente divulgação deve ser considerada como fazendo parte da presente divulgação e é deste modo aqui introduzida como referência.

Quando a forma de dosagem de acordo com o invento contém o componente (f) como substância adicional auxiliar para prevenção do abuso, esta adição de pelo menos uma substância amarga com o conseqüente detrimento do sabor da forma de dosagem, evita adicionalmente o abuso oral e/ou nasal.

As substâncias amargas adequadas e as suas quantidades eficazes podem encontrar-se em US-2003/0064099 A1, cuja correspondente divulgação deverá ser considerada como fazendo parte da divulgação do presente pedido e é deste modo aqui introduzida como referência. As substâncias amargas adequadas são preferivelmente óleos aromáticos, preferivelmente óleo de hortelã-pimenta, óleo de eucalipto, óleo de amêndoas amargas, mentol, substâncias aromáticas de frutos, preferivelmente substâncias aromáticas de limão, laranja, lima, toranja ou suas misturas, e/ou benzoato de denatónio (Bitrex®). O benzoato de denatónio é particularmente preferido.

A forma sólida de dosagem de acordo com o invento é adequada para ser tomada pelas vias oral, vaginal ou rectal, preferivelmente oral. A forma de dosagem será preferivelmente em forma de não película.

A forma de dosagem de acordo com o invento pode assumir uma forma multiparticulada, preferivelmente a forma de

microcomprimidos, microcápsulas, micropéletes, grânulos, esferóides, esferas ou peletes, opcionalmente embalados em cápsulas ou prensados em comprimidos, preferivelmente para administração oral. Preferivelmente, as formas multiparticuladas possuem um tamanho ou uma distribuição de tamanho na gama de 0,1 a 3 mm, particularmente preferível na gama de 0,5 a 2 mm. Dependendo da forma de dosagem desejada, opcionalmente as substâncias convencionais auxiliares (B) são também usadas para a formulação da forma de dosagem.

A forma sólida de dosagem à prova de abuso de acordo com o invento é produzida preferivelmente sem o emprego de uma extrusora, misturando os componentes (A), (B), (C) e opcionalmente (D), e opcionalmente pelo menos um dos outros opcionalmente presentes componentes (a)-(f) para prevenção do abuso, ou, se necessário, misturando separadamente com a adição do componente (C) e opcionalmente do componente (D), e, opcionalmente após granulação, dando forma à mistura ou misturas resultantes pela aplicação de força com exposição prévia ou simultânea ao calor para originar a forma de dosagem.

O aquecimento e a aplicação de força durante a produção da forma de dosagem procedem sem a utilização de uma extrusora.

A mistura dos componentes (A), (B), (C) e opcionalmente (D), e dos outros componentes (a)-(f) opcionalmente presentes, e opcionalmente do componente (C) e do opcionalmente presente componente (D), procede opcionalmente em cada caso num misturador conhecido pela pessoa perita na especialidade. O misturador pode ser, por exemplo, um misturador rotativo, um misturador agitador, um misturador por corte ou um misturador de acção forçada.

Preferivelmente, a mistura ou misturas resultantes adquirem a forma directamente pela aplicação de força, com exposição prévia ou simultânea ao calor, para originar a forma de dosagem de acordo com o invento. A mistura pode, por exemplo, ser formada em comprimidos por compressão directa. Na compressão directa de comprimidos com exposição simultânea ao calor, a máquina de compressão de comprimidos, *i.e.* a

punção inferior, a punção superior e a matriz, são aquecidas pelo menos até à temperatura de amolecimento do componente de polímero (C) e prensadas. Na compressão directa de comprimidos com exposição prévia ao calor, o material a ser prensado é aquecido até pelo menos à temperatura de amolecimento do componente (C) precisamente antes da compressão dos comprimidos e a seguir é prensado com a máquina de compressão de comprimidos.

A mistura resultante dos componentes (A), (B), (C) e opcionalmente (D) com os opcionalmente presentes componentes (a) a (f), ou a mistura de pelo menos um destes componentes (a) a (f) com o componente (C), pode também ser primeiro granulada e a seguir adquirir forma pela aplicação de força com exposição prévia ou simultânea ao calor para originar a forma de dosagem de acordo com o invento.

Quando se aplica força, esta é aplicada até a forma de dosagem ter atingido uma resistência à ruptura de pelo menos 500 N.

A granulação pode ser levada a cabo em granuladores conhecidos e por granulação húmida ou por granulação por fusão.

Cada uma das etapas de processo mencionadas atrás para a produção da forma de dosagem de acordo com o invento, em particular as etapas de aquecimento e simultânea ou subsequente aplicação de força, procede sem o emprego de uma extrusora.

Numa outra concretização preferida, a forma de dosagem de acordo com o invento adquire a forma de um comprimido, uma cápsula, ou está na forma de um sistema oral de libertação osmótica (OROS), preferivelmente quando se encontra também presente pelo menos um outro componente (a)-(f) de prevenção de abuso.

Se os componentes (c) e/ou (d) e/ou (f) estiverem presentes na forma de dosagem de acordo com o invento, devem tomar-se precauções para assegurar que são formulados de tal maneira, ou que estão presentes numa dose tão baixa que não

têm virtualmente qualquer efeito prejudicial no paciente ou na eficácia do ingrediente activo quando são administrados correctamente.

Quando a forma de dosagem de acordo com o invento contém os componentes (d) e/ou (f), a dosagem deve ser seleccionada de modo a que, quando administrada correctamente por via oral, não cause qualquer efeito negativo. Porém, se a dosagem pretendida da forma de dosagem for excedida no caso de abuso, haverá ocorrência de náusea, vontade de vomitar ou um sabor desagradável. As quantidades específicas dos componentes (d) e/ou (f) que podem ser toleradas pelo paciente no evento de administração oral correcta, podem ser determinadas pela pessoa perita na especialidade por simples testes preliminares.

Porém, se independentemente do facto da forma de dosagem de acordo com o invento ser virtualmente impossível de pulverizar, os componentes (c) e/ou (d) e/ou (f) forem proporcionados para prevenção do abuso da forma de dosagem, estes componentes deverão ser usados preferivelmente numa dosagem suficientemente elevada de forma a provocarem um intenso efeito negativo no consumidor abusivo ao serem administrados de forma abusiva. Preferivelmente, isto é conseguido pela separação física de pelo menos o ingrediente ou ingredientes activos dos componentes (c) e/ou (d) e/ou (f), em que o ingrediente ou ingredientes activos estão presentes em pelo menos uma subunidade (X) e os componentes (c) e/ou (d) e/ou (f) estão presentes em pelo menos uma subunidade (Y), e, quando a forma de dosagem é administrada correctamente, os componentes (c), (d) e (f) não exercem o seu efeito ao serem tomados e/ou no corpo e os restantes componentes da formulação, em particular os componentes (C) e opcionalmente (D), são idênticos.

Quando a forma de dosagem de acordo com o invento compreende pelo menos 2 dos componentes (c) e (d) ou (f), estes podem estar presentes na mesma ou em diferentes subunidades (Y). Preferivelmente, quando presentes, todos os componentes (c) e (d) e (f) estão numa única subunidade (Y).

Para os fins do presente invento, as subunidades são formulações sólidas, as quais, em cada caso, para além das substâncias auxiliares convencionais conhecidas pela pessoa perita na especialidade, contêm o(s) ingrediente(s) activo(s), pelo menos um polímero (C) e o opcionalmente presente componente (D), e opcionalmente pelo menos um dos opcionalmente presentes componentes (a) e/ou (b) e/ou (e), ou em cada caso pelo menos um polímero (C) e opcionalmente (D) e o(s) antagonista(s) e/ou o(s) emético(s) e/ou o componente (e) e/ou o componente (f), e opcionalmente pelo menos um dos opcionalmente presentes componentes (a) e/ou (b). Devem tomar-se precauções para assegurar que cada uma das subunidades é formulada de acordo com o processo atrás mencionado.

Uma vantagem importante da formulação de ingredientes activos separados dos componentes (c) ou (d) ou (f) nas subunidades (X) e (Y) da forma de dosagem de acordo com o invento é que, quando administrados correctamente, os componentes (c) e/ou (d) e/ou (f) não são praticamente libertados ao serem tomados e/ou no corpo, ou são libertados em quantidades tão pequenas que não exercem qualquer efeito prejudicial ao paciente ou ao sucesso terapêutico ou, ao passarem através do corpo do paciente são libertados apenas em locais onde não podem ser suficientemente absorvidos para serem eficazes. Quando a forma de dosagem é administrada correctamente, preferivelmente nenhum dos componentes (c) e/ou (d) e/ou (f) é libertado no corpo do paciente ou então passam despercebidos pelo paciente.

O perito na especialidade reconhecerá que as condições atrás mencionadas podem variar em função dos componentes (c), (d) e/ou (f) usados em particular e da formulação das subunidades ou da forma de dosagem. A óptima formulação para uma determinada forma de dosagem pode ser determinada por simples testes preliminares. O que é importante é que cada subunidade contenha o polímero (C) e opcionalmente o componente (D), e tenha sido formulada da maneira referida atrás.

No caso de, ao contrário das expectativas, o consumidor abusivo conseguir cominuir a forma de dosagem de acordo com o

invento, a qual compreende os componentes (c) e/ou (e) e/ou (d) e/ou (f) em subunidades (Y), com o fim de consumir abusivamente o ingrediente activo e obter um pó que é extraído com um agente de extracção adequado, não só obterá o ingrediente activo mas também os específicos componentes (c) e/ou (e) e/ou (f) e/ou (d) numa forma que não pode ser facilmente separada do ingrediente activo, de tal modo que quando a forma de dosagem que foi alterada é administrada, em particular pelas vias oral e/ou parentérica, exercerá o seu efeito ao ser tomada e/ou no corpo associado a um efeito negativo adicional no consumidor abusivo correspondente aos componentes (c) e/ou (d) e/ou (f) ou, quando tenta extrair o ingrediente activo, a coloração actuará como dissuasor e deste modo impedirá o abuso da forma de dosagem.

A forma de dosagem de acordo com o invento, na qual o ingrediente ou ingredientes activos se encontram fisicamente separados dos componentes (c), (d) e/ou (e) preferivelmente por formulação em diferentes subunidades, pode ser formulada de muitas maneiras diferentes, em que as correspondentes subunidades podem estar presentes na forma de dosagem de acordo com o invento em qualquer desejado arranjo espacial de umas em relação às outras, desde que as condições atrás mencionadas para a libertação dos componentes (c) e/ou (d) sejam satisfeitas.

O perito na especialidade reconhecerá que os componentes (a) e/ou (b) que também se encontram opcionalmente presentes podem preferivelmente ser formulados numa forma de dosagem de acordo com o invento, ambos nas específicas subunidades (X) e (Y) e na forma de subunidades independentes correspondentes às subunidades (X) e (Y), desde que nem a protecção contra o abuso nem a libertação do ingrediente activo no caso de administração correcta sejam prejudicadas pela natureza da formulação, e o polímero (C) e opcionalmente (D) estão incluídos na formulação e a formulação é feita de acordo com o processo atrás mencionado de maneira a se obter a dureza necessária.

Numa concretização preferida da forma de dosagem de acordo com o invento, as subunidades (X) e (Y) estão presentes em forma microparticulada na qual microcomprimidos,

microcápsulas, micropelletes, grânulos, esferóides, esferas ou peletes são preferidos, e a mesma forma, *i.e.* configuração, é seleccionada tanto para a subunidade (X) como para a subunidade (Y), de tal modo que não é possível separar a subunidade (X) da subunidade (Y) por selecção mecânica. As formas multiparticuladas encontram-se preferivelmente numa gama de tamanhos desde 0,1 até 3 mm, preferivelmente desde 0,5 até 2 mm.

Preferivelmente, as subunidades (X) e (Y) na forma multiparticulada também podem ser embaladas numa cápsula ou prensadas num comprimido, e a formulação final em cada caso procede de maneira a que as subunidades (X) e (Y) fiquem também retidas na forma resultante de dosagem.

As subunidades multiparticuladas (X) e (Y) de configuração idêntica não deverão ser visualmente diferenciáveis uma da outra para que o consumidor abusivo não as possa separar por simples selecção. Isto pode ser conseguido, por exemplo, pela aplicação de revestimentos idênticos, os quais, para além desta função de dissimulação podem também incorporar outras funções tais como, por exemplo, a libertação controlada de um ou mais ingredientes activos ou proporcionar as específicas subunidades com um acabamento resistente aos sucos gástricos.

As subunidades multiparticuladas podem também ser formuladas como uma forma de dosagem oral, tal como uma mistura ou suspensão em meio de suspensão farmacêuticamente seguro.

Numa outra concretização preferida do presente invento, as subunidades (X) e (Y) estão em cada caso dispostas em camadas umas em relação às outras.

Com este fim, na forma de dosagem de acordo com o invento as subunidades (X) e (Y) estão em camadas dispostas preferivelmente vertical ou horizontalmente umas em relação às outras, onde em cada caso uma ou mais subunidades (X) em camadas e uma ou mais subunidades (Y) em camadas podem estar presentes na forma de dosagem de tal maneira que, para além das sequências de camadas preferidas (X)-(Y) ou (X)-(Y)-(X),

quaisquer outras sequências de camadas desejadas podem ser consideradas, opcionalmente em associação com camadas contendo os componentes (a) e/ou (b).

Outra forma de dosagem preferida de acordo com o invento é uma na qual a subunidade (Y) forma um centro que se encontra completamente envolvido pela subunidade (X), em que uma camada de separação (Z) pode estar presente entre as referidas camadas. Tal estrutura é também preferivelmente adequada para as formas multiparticuladas atrás referidas, onde ambas as subunidades (X) e (Y) e uma camada de separação (Z) opcionalmente presente, as quais devem satisfazer as condições de dureza requeridas de acordo com o invento, estão formuladas numa única forma multiparticulada. Numa outra concretização preferida da forma de dosagem de acordo com o invento, a subunidade (X) forma um centro que se encontra envolvido pela subunidade (Y), onde esta última compreende pelo menos um canal que vai desde o centro até à superfície da forma de dosagem.

A forma de dosagem de acordo com o invento pode compreender entre uma camada da subunidade (X) e uma camada da subunidade (Y), em cada caso uma ou mais - preferivelmente uma - camadas de separação (Z) opcionalmente expansíveis, que servem para separar fisicamente a subunidade (X) da subunidade (Y).

Se a forma de dosagem de acordo com o invento compreender as subunidades (X) e (Y) em camadas e uma opcionalmente presente camada de separação (Z) numa disposição pelo menos parcialmente vertical ou horizontal, a forma de dosagem tem preferivelmente a forma de um comprimido, um coextrudido ou um laminado.

Numa concretização particularmente preferida, a totalidade da superfície livre da subunidade (Y) e opcionalmente pelo menos parte da superfície livre da(s) subunidade(s) (X), e opcionalmente pelo menos parte da superfície livre da opcionalmente presente camada(s) de separação (Z), podem ser revestidas com pelo menos uma camada barreira (Z') que evita a libertação do componente (c) e/ou (e) e/ou (d) e/ou (f). A camada barreira (Z') também tem de

satisfazer as condições de dureza de acordo com o invento.

Outra concretização particularmente preferida da forma de dosagem de acordo com o invento compreende uma disposição vertical ou horizontal das camadas das subunidades (X) e (Y), e pelo menos uma camada expansível (p) disposta entre elas e opcionalmente uma camada de separação (Z), em cuja forma de dosagem a totalidade da superfície livre da estrutura em camadas consistindo das subunidades (X) e (Y), da camada expansível, e da opcionalmente presente camada de separação (Z) é proporcionada com um revestimento semi-permeável (E), o qual é permeável a um meio de libertação, *i.e.* convencionalmente um líquido fisiológico, mas substancialmente impermeável ao ingrediente activo e ao componente (c) e/ou (d) e/ou (f), e na qual este revestimento (E) compreende pelo menos uma abertura para a libertação do ingrediente activo na área da subunidade (X).

Uma correspondente forma de dosagem é conhecida pela pessoa perita na especialidade, por exemplo, sob o nome de sistema oral de libertação osmótica (OROS), assim como materiais e métodos adequados para a sua produção, *inter alia*, de US 4612008, US 4765989 e US 4783337. As correspondentes descrições são deste modo aqui introduzidas como referência e consideram-se como fazendo parte desta divulgação.

Numa outra concretização preferida, a subunidade (X) da forma de dosagem de acordo com o invento está na forma de um comprimido cuja aresta e opcionalmente uma das duas faces principais estão cobertas por uma camada barreira (Z') contendo os componentes (c) e/ou (d) e/ou (f).

O perito na especialidade reconhecerá que as substâncias auxiliares das subunidades (X) ou (Y) e da(s) opcionalmente presente(s) camada(s) de separação (Z) e/ou da(s) camada(s) barreira (Z') usadas na formulação da forma de dosagem de acordo com o invento variam em função da sua disposição na forma de dosagem de acordo com o invento, do modo de administração, e do particular ingrediente activo dos opcionalmente presentes componentes (a) e/ou (b) e/ou (e) e dos componentes (c) e/ou (d) e/ou (f). Os materiais que

possuem as propriedades requeridas são em si conhecidos em cada caso pela pessoa perita na especialidade.

Quando a libertação dos componentes (c) e/ou (d) e/ou (f) da subunidade (Y) da forma de dosagem de acordo com o invento é evitada com o auxílio de um revestimento, preferivelmente uma camada barreira, a subunidade pode consistir de materiais convencionais conhecidos pela pessoa perita na especialidade desde que contenha pelo menos um polímero (C) e opcionalmente (D) para satisfazer as necessidades de dureza da forma de dosagem de acordo com o invento.

Se uma correspondente camada barreira (Z') não é proporcionada com o fim de evitar a libertação dos componentes (c) e/ou (d) e/ou (f), os materiais das subunidades deverão ser seleccionados de modo a que a libertação dos particulares componentes (c) e/ou (d) da subunidade (Y) seja virtualmente impedida. Os materiais referidos a seguir como sendo adequados para a produção da camada barreira podem, preferivelmente, ser usados com este fim.

Os materiais preferidos são aqueles seleccionados do grupo que compreende alquilceluloses, hidroxialquilceluloses, glucanos, escleroglucanos, mananos, xantanas, copolímeros de poli[bis(p-carboxifenoxi)propano e ácido sebácico, preferivelmente numa razão molar de 20:80 (comercialmente disponível sob o nome de Polifeprosan 20<sup>®</sup>), carboximetilceluloses, éteres de celulose, ésteres de celulose, nitroceluloses, polímeros baseados em ácido (met)acrílico e os seus ésteres, poliamidas, policarbonatos, polialquilenos, polialquilenoglicóis, óxidos de polialquilenos, tereftalatos de polialquilenos, álcoois polivinílicos, éteres polivinílicos, ésteres polivinílicos, polivinilos halogenados, poliglicólidos, polissiloxanos e poliuretanos e os seus copolímeros.

Os materiais particularmente adequados podem ser seleccionados do grupo que compreende metilcelulose, etilcelulose, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, hidroxibutilmetilcelulose, acetato de

celulose, propionato de celulose (de baixo, médio ou elevado peso molecular), acetato propionato de celulose, acetato butirato de celulose, acetato ftalato de celulose, carboximetilcelulose, triacetato de celulose, sulfato de celulose sódica, polimetilmetacrilato, polietilmetacrilato, polibutilmetacrilato, poliisobutilmetacrilato, polihexilmetacrilato, poliisodecilmecacrilato, polilaurilmetacrilato, polifenilmetacrilato, polimetilacrilato, poliisopropilacrilato, poliisobutilacrilato, polioctadecilacrilato, polietileno, polietileno de baixa densidade, polietileno de alta densidade, polipropileno, polietilenoglicol, óxido de polietileno, tereftalato de polietileno, álcool polivinílico, éter polivinilisobutílico, acetato de polivinilo e cloreto de polivinilo.

Os copolímeros particularmente adequados podem ser seleccionados do grupo que compreende copolímeros de metacrilato de butilo e metacrilato de isobutilo, copolímeros de éter metilvinílico e ácido maleico com elevado peso molecular, copolímeros de éter metilvinílico e éster monetílico do ácido maleico, copolímeros de éter metilvinílico e anidrido maleico e copolímeros de álcool vinílico e acetato de vinilo.

Outros materiais particularmente adequados à formulação da camada barreira consistem em policaprolactona com amido (WO 98/20073), poliésteramidas alifáticas (DE 19753534 A1, DE 19800698 A1, EP 0820698 A1), uretanos de poliésteres alifáticos e aromáticos (DE 19822979), poli-hidroxiálcanoatos, em particular poli-hidroxi-butilatos, poli-hidroxi-valeratos, caseína (DE 4309528), poliláctidos e copoliláctidos (EP 0980894 A1). As correspondentes descrições são deste modo aqui introduzidas como referência e consideram-se como fazendo parte da divulgação.

Os materiais atrás referidos podem opcionalmente ser combinados com outras substâncias auxiliares convencionais conhecidas pelo perito na especialidade, preferivelmente seleccionados do grupo que compreende plasticizantes, agentes antifricção, antioxidantes, tais como, por exemplo, monoestearato de glicerilo, derivados de triglicéridos semi-sintéticos, glicéridos semi-sintéticos, óleo de rícino

hidrogenado, palmitoestearato de glicerilo, beenato de glicerilo, polivinilpirrolidona, gelatina, estearato de magnésio, ácido esteárico, estearato de sódio, talco, benzoato de sódio, ácido bórico e sílica coloidal, ácidos gordos, triglicéridos trissubstituídos, glicéridos, polioxialquilenoglicóis e os seus derivados.

Quando uma forma de dosagem de acordo com o invento compreende uma camada de separação (Z'), a referida camada, tal como a subunidade (Y) não coberta, podem preferivelmente consistir dos materiais atrás referidos para a camada barreira. A pessoa perita na especialidade reconhecerá que a libertação do ingrediente activo do componente (c) e/ou (d) da particular subunidade pode ser controlada pela espessura da camada de separação.

A forma de dosagem de acordo com o invento exhibe libertação controlada do ingrediente activo. É preferivelmente adequada para ser administrada duas vezes por dia aos pacientes.

A forma de dosagem de acordo com o invento pode compreender um ou mais ingredientes activos, pelo menos parcialmente em modo de libertação controlada, em que a libertação controlada pode ser conseguida com o auxílio de materiais e métodos convencionais conhecidos pela pessoa perita na especialidade, por exemplo, retendo-se o ingrediente activo numa matriz de libertação controlada ou pela aplicação de um ou mais revestimentos de libertação controlada. Contudo, a libertação do ingrediente activo tem de ser controlada de modo a que as condições atrás referidas sejam satisfeitas em cada caso, por exemplo, quando a forma de dosagem é administrada correctamente, o ingrediente ou ingredientes activos serão virtual e completamente libertados antes que os opcionalmente presentes componentes (c) e/ou (d) possam exercer um efeito prejudicial. A adição de materiais que efectuem a libertação controlada não pode, acima de tudo, prejudicar a requerida dureza.

A libertação controlada da forma de dosagem de acordo com o invento é preferivelmente conseguida retendo o ingrediente activo numa matriz. As substâncias auxiliares que

actúan como materiais da matriz controlam a libertação do ingrediente activo. Os materiais da matriz podem, por exemplo, ser materiais hidrófilos formadores de gel dos quais a libertação do ingrediente activo procede principalmente por difusão, ou materiais hidrófobos dos quais a libertação do ingrediente activo procede principalmente por difusão nos poros da matriz.

Como materiais de matriz podem utilizar-se materiais hidrófobos fisiologicamente aceitáveis conhecidos pelo perito na especialidade. Como materiais hidrófilos de matriz utilizam-se preferivelmente polímeros, particularmente desejável éteres de celulose, ésteres de celulose e/ou resinas acrílicas. Etilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, hidroxipropilcelulose, hidroximetilcelulose, ácido poli(met)acrílico e/ou os seus derivados, tais como os seus sais, amidas ou ésteres, são muito particularmente desejáveis como materiais de matriz.

Os materiais de matriz preparados a partir de materiais hidrófobos tais como polímeros hidrófobos, ceras, gorduras, ácidos gordos de cadeia longa, álcoois gordos, ou os correspondentes ésteres ou éteres ou suas misturas, também são desejáveis. Mono- ou diglicéridos de ácidos gordos C12-C30, e/ou álcoois gordos C12-C30 e/ou ceras ou suas misturas, são particularmente desejáveis para usar como materiais hidrófobos. Também é possível utilizar misturas dos materiais hidrófilos e hidrófobos atrás referidos como materiais de matriz.

O componente (C) e o opcionalmente presente componente (D) que servem para se obter a necessária resistência à ruptura de pelo menos 500 N de acordo com o invento, podem também servir, em adição e opcionalmente, como materiais de matriz adicionais.

Quando a forma de dosagem de acordo com o invento é para ser administrada oralmente, pode também preferivelmente compreender um revestimento resistente aos sucos gástricos que dissolve em função do valor de pH do ambiente de libertação. Com este revestimento, é possível assegurar que a forma de dosagem de acordo com o invento passe através do estômago numa forma não dissolvida e que o ingrediente activo seja só

libertado nos intestinos. O revestimento resistente aos sucos gástricos dissolve preferivelmente a um valor de pH entre 5 e 7,5.

Os materiais e métodos correspondentes para a libertação controlada de ingredientes activos e para a aplicação de revestimentos resistentes aos sucos gástricos são conhecidos pela pessoa perita na especialidade, por exemplo de "Coated Pharmaceutical Dosage Forms - Fundamentals, Manufacturing Techniques, Biopharmaceutical Aspects, Test Methods and Raw Materials" por Kurt H. Bauer, K. Lehmann, Hermann P. Osterwald, Rothgang, Gerhart, 1ª edição, 1998, Medpharm Scientific Publishers. A descrição da correspondente literatura é deste modo aqui introduzida como referência e considera-se como fazendo parte da divulgação.

#### Método para determinar a resistência à ruptura

Para determinar se um polímero pode ser usado como componente (C) ou (D), o polímero é prensado de modo a formar um comprimido com um diâmetro de 10 mm e uma espessura de 5 mm, usando uma força de 150 N a uma temperatura correspondente pelo menos ao ponto de amolecimento do polímero e que é determinada com o auxílio de um diagrama DSC do polímero. Usando comprimidos produzidos desta maneira, a resistência à ruptura é determinada com o equipamento descrito a seguir de acordo com o método de determinação da resistência à ruptura de comprimidos publicado na European Pharmacopoeia 1997, pp. 143-144, método nº 2.9.8.. O equipamento usado na determinação é um ensaiador de materiais "Zwick Z 2.5",  $F_{\text{máx}} = 2,5$  kN com uma tracção máxima de 1150 mm, a qual deve ser fixada com 1 coluna e 1 veio, uma folga de até 100 mm e uma velocidade de teste ajustável entre 0,1 e 800 mm/min juntamente com o *software* testControl. A medição é feita usando um êmbolo de pressão com insertos de atarraxar e um cilindro (diâm. 10 mm), um transdutor de força,  $F_{\text{máx.}}$  1 kN, diâmetro = 8 mm, classe 0,5 de 10 N, classe 1 de 2 N conforme a ISO 7500-1, com o certificado de ensaio M do fabricante conforme a DIN 55350-18 (Zwick força bruta  $F_{\text{máx}} = 1,45$  kN) (todo o equipamento de Zwick GmbH & Co. KG, Ulm, Alemanha) com o número de referência BTC-FR 2.5 T. D09 para o ensaiador, número de referência BTC-LC 0050N. P01 para o transdutor de força e número de

referência BO 70000 S06 para o dispositivo de centragem.

A Figura 1 mostra a medição da resistência à ruptura de um comprimido, em particular o dispositivo de ajustamento (6) do comprimido (4) usado para este fim antes e durante a medição. Com este objectivo, o comprimido (4) é mantido entre o prato de pressão superior (1) e o prato de pressão inferior (3) do dispositivo de aplicação de força (que não se mostra) com o auxílio de dois dispositivos de aperto de 2 partes, que são firmemente apertados em cada caso (não se mostra) com os pratos de pressão superior e inferior uma vez que se tenha estabelecido a distância (5) necessária para alojar e centrar o comprimido a ser medido. A distância (5) pode ser estabelecida em cada caso movendo os dispositivos de aperto de 2 partes horizontalmente para fora ou para dentro no prato de pressão onde estão montados.

Os comprimidos considerados como resistentes à ruptura sob uma determinada carga incluem não só aqueles que não partiram mas também aqueles que podem ter sofrido deformação plástica sob a acção de força.

No caso das formas de dosagem de acordo com o invento, a resistência à ruptura é determinada de acordo com o método referido, testando-se também outras formas de dosagem para além de comprimidos.

Os seguintes Exemplos ilustram o invento simplesmente como exemplo e sem restringirem o conceito geral do invento.

#### Exemplos

Numa série de Exemplos, utilizou-se cloridrato de tramadol como ingrediente activo. Apesar do tramadol não ser um ingrediente activo que tenha convencionalmente potencial de dependência, utilizou-se cloridrato de tramadol porque não está sob a legislação alemã de narcóticos simplificando-se assim o trabalho experimental. Para além disso, o tramadol é um membro da classe dos opióides com uma excelente solubilidade em água.

Exemplo 1

Componentes	Por comprimido	Lote Completo
Cloridrato de tramadol	100 mg	100 g
Óxido de polietileno, NF, P.M. 7000000 (Poliox WSR 303, Dow Chemicals)	200 mg	200 g
Peso total	300 mg	300 g

Misturou-se cloridrato de tramadol e pó de óxido de polietileno num misturador de queda livre. Uma máquina de compressão de comprimidos com punção superior, punção inferior e matriz para comprimidos com um diâmetro de 10 mm e uma curvatura de raio de 8 mm, foi aquecida a 80°C numa câmara de aquecimento. Porções de 300 mg da mistura em pó foram prensadas na máquina aquecida, mantendo-se a pressão durante pelo menos 15 segundos prendendo a máquina de compressão de comprimidos num torno.

A resistência à ruptura dos comprimidos foi determinada com o referido equipamento de acordo com o referido método. Os comprimidos não partiram ao serem expostos a uma força de 500 N. Não foi possível cominuir o comprimido nem com um martelo nem com o auxílio de um almofariz e pilão.

A libertação *in vitro* do ingrediente activo da preparação foi determinada num dispositivo de agitador de pás de acordo com Pharm. Eur.. A temperatura do meio de libertação era 37°C e a velocidade rotacional do agitador era 75 min<sup>-1</sup>. No início do ensaio, cada comprimido foi colocado em 600 ml de suco gástrico artificial, pH 1,2. Após 30 minutos, o valor de pH foi aumentada para 2,3 pela adição de solução alcalina; após mais 90 minutos para um pH de 6 e após mais 60 minutos para um pH de 7,2. A quantidade de ingrediente activo libertada presente no meio de dissolução em cada altura no tempo foi determinada por espectrofotometria.

Período de tempo	Quantidade libertada
30 min	15%
240 min	52%
480 min	80%
720 min	99%

### Exemplo 2

Porções de 300 mg da mistura em pó do Exemplo 1 foram aquecidas a 80°C e colocadas na matriz da máquina de compressão de comprimidos. A compressão foi então levada a cabo. O comprimido exibia as mesmas propriedades que o comprimido do Exemplo 1.

### Exemplo 3

Matéria prima	Por comprimido	Lote completo
Cloridrato de tramadol	50 mg	100 g
Óxido de polietileno, NF, P.M. 7000000 (Poliox WSR 303, Dow Chemicals)	100 mg	200 g
Peso total	150 mg	300 g

Cloridrato de tramadol e os componentes atrás referidos foram misturados num misturador de queda livre. Uma máquina de compressão de comprimidos com punção superior, punção inferior e matriz para comprimidos com um diâmetro de 7 mm foi aquecida a 80°C numa câmara de aquecimento. Porções de 150 mg da mistura em pó foram prensadas na máquina aquecida, mantendo-se a pressão durante pelo menos 15 segundos prendendo a máquina de compressão de comprimidos num torno.

A resistência à ruptura dos comprimidos foi determinada com o referido equipamento de acordo com o referido método. Os comprimidos não partiram ao serem expostos a uma força de 500 N.

A libertação *in vitro* do ingrediente activo foi determinada como no Exemplo 1 e era:

Período de tempo	Quantidade libertada
30 min	15%
240 min	62%
480 min	88%
720 min	99%

Exemplo 4

Matéria prima	Por comprimido	Lote completo
Cloridrato de tramadol	100 mg	100 g
Óxido de polietileno, NF, P.M. 7000000 (Poliox WSR 303, Dow Chemicals)	180 mg	180 g
Xantana, NF	20 mg	20 g
Peso total	300 mg	300 g

Cloridrato de tramadol, xantana e óxido de polietileno foram misturados num misturador de queda livre. Uma máquina de compressão de comprimidos com punção superior, punção inferior e uma matriz para comprimidos com um diâmetro de 10 mm e uma curvatura de raio de 8 mm, foi aquecida a 80°C numa câmara de aquecimento. Porções de 300 mg da mistura em pó foram prensadas na máquina aquecida, mantendo-se a pressão durante pelo menos 15 segundos com a máquina de compressão de comprimidos apertada num torno.

A resistência à ruptura dos comprimidos foi determinada com o referido equipamento de acordo com o referido método. Os comprimidos não quebraram ao serem expostos a uma força de 500 N. Os comprimidos sofreram uma pequena deformação plástica.

A libertação *in vitro* do ingrediente activo foi determinada como no Exemplo 1 e era:

Período de tempo	Quantidade libertada
30 min	14%
240 min	54%
80 min	81%
720 min	99%

Os comprimidos podiam ser cortados com uma faca em fragmentos com um comprimento de aresta tão pequeno quanto 2 mm aproximadamente. Não foi possível prosseguir com a cominuição até à pulverização. Quando os fragmentos foram combinados com água, formou-se um gel altamente viscoso. Só com grande dificuldade foi possível passar o gel através de uma cânula de injeção de 0,9 mm. Quando foi injectado na água, o gel não se misturou espontaneamente e permaneceu

visualmente diferenciável.

#### Exemplo 5

Matéria prima	Por comprimido	Lote completo
Cloridrato de tramadol	50 mg	100 g
Óxido de polietileno, NF, P.M. 7000000 (Poliox WSR 303, Dow Chemicals)	90 mg	180 g
Xantana, NF	10 mg	20 g
Peso total	300 mg	300 g

Cloridrato de tramadol, xantana e óxido de polietileno foram misturados num misturador de queda livre. Uma máquina de compressão de comprimidos com uma punção superior, uma punção inferior e uma matriz para comprimidos oblongos com 10 mm de comprimento e 5 mm de largura, foi aquecida a 90°C numa câmara de aquecimento. Porções de 150 mg da mistura em pó foram prensadas na máquina aquecida, mantendo-se a pressão durante pelo menos 15 segundos com a máquina de compressão de comprimidos apertada num torno.

A resistência à ruptura dos comprimidos foi determinada com o referido equipamento de acordo com o referido método. Os comprimidos não quebraram ao serem expostos a uma força de 500 N. Os comprimidos sofreram uma pequena deformação plástica.

A libertação *in vitro* do ingrediente activo foi determinada como no Exemplo 1 e era:

Tempo	Quantidade libertada
30 min	22%
120 min	50%
240 min	80%
360 min	90%
480 min	99%

Os comprimidos podiam ser cortados com uma faca em fragmentos com um comprimento de aresta tão pequeno quanto 2 mm aproximadamente, mas não foi possível pulverizá-los. Quando os fragmentos foram combinados com água, formou-se um gel altamente viscoso. Só com grande dificuldade foi possível

passar o gel através de uma cânula de injeção de 0,9 mm. Quando foi injectado na água, o gel não se misturou espontaneamente e permaneceu visualmente diferenciável.

#### Exemplo 6

Um comprimido com a seguinte composição foi produzido da maneira descrita no Exemplo 1:

Componentes	Por comprimido	Por lote
Cloridrato de oxicodona	20,0 mg	0,240 g
Xantana, NF	20,0 mg	0,240 g
Óxido de polietileno, NF, P.M. 7000000 (Poliox WSR 303, Dow Chemicals)	110,0 mg	1,320 g
Peso total	150,0 mg	1,800 g

A libertação do ingrediente activo foi determinada da seguinte maneira:

A libertação *in vitro* do ingrediente activo da preparação foi determinada num equipamento de agitador de pás de acordo com a Pharm. Eur.. A temperatura do meio de libertação era 37°C e a velocidade rotacional era 75 rpm. O tampão de fosfato de pH 6,8 descrito em USP serviu como meio de libertação. A quantidade de ingrediente activo presente no solvente em várias alturas do teste foi determinada por espectrofotometria.

Tempo	Média
0 min	0%
30 min	17%
240 min	61%
480 min	90%
720 min	101,1%

A resistência à ruptura dos comprimidos foi determinada com o referido equipamento de acordo com o referido método. Os comprimidos não partiram ao serem expostos a uma força de 500 N.

Os comprimidos podiam ser cortados com uma faca em fragmentos tendo um comprimento de aresta tão pequeno quanto

2 mm aproximadamente, mas não foi possível pulverizá-los. Quando os fragmentos foram combinados com água, formou-se um gel muito viscoso. Só com grande dificuldade foi possível passar o gel através de uma cânula de injeção de 0,9 mm. Quando foi injectado na água, o gel não se misturou espontaneamente e permaneceu visualmente diferenciável.

#### Exemplo 7

Componentes	Por comprimido	Por lote
Tramadol HCl	100,0 mg	2,0 g
Óxido de polietileno, NF, P.M. 7000000 (Poliox WSR 303, Dow Chemicals)	221,0 mg	4,42 g
Hidroxipropilmetilcelulose (Metholose 90 SH 100000 cP de ShinEtsu)	20,0 mg	0,4 g
Butil-hidroxitolueno (BHT)	0,2 mg	0,004 g
Peso total	341,2 mg	6,824 g

A referida quantidade de BHT foi dissolvida em etanol (96%) de maneira a se obter uma solução etanólica a 7,7% (massa/massa). Isto foi misturado com o óxido de polietileno e foi seco durante 12 h a 40°C. Todos os outros componentes foram adicionados a esta mistura seca e misturou-se durante 15 min num misturador de queda livre.

Os comprimidos foram produzidos pelo mesmo método referido no Exemplo 1. Usaram-se punções redondas (diâmetro de 10 mm) com uma curvatura de raio de 8 mm.

A resistência à ruptura dos comprimidos foi determinada de acordo com o referido método. Os comprimidos não partiram ao serem expostos a uma força de 500 N. Não foi possível cominuir os comprimidos nem com um martelo nem com o auxílio de um almofariz e pilão.

A libertação *in vitro* do ingrediente activo de uma forma de dosagem foi determinada de acordo com o descrito no Exemplo 1 para determinação da libertação.

Período de tempo	Quantidade libertada do ingrediente activo
30 min	17%
240 min	59%
480 min	86%
720 min	98%

### Exemplo 8

Componentes	Por comprimido	Por lote
Tramadol HCl	100,0 mg	2,0 g
Óxido de polietileno, NF, P.M. 7000000 (Poliox WSR 303, Dow Chemicals)	221,0 mg	4,42 g
Hidroxipropilmetilcelulose (Metholose 90 SH 100000 cP de ShinEtsu)	20,0 mg	0,4 g
Peso total	341,0 mg	6,82 g

Os componentes individuais foram misturados durante 15 min num misturador de queda livre. Os comprimidos foram produzidos de acordo com Exemplo 1 usando uma máquina de compressão de comprimidos quente. Usaram-se punções redondas (diâmetro de 10 mm) com uma curvatura de raio de 8 mm.

A resistência à ruptura dos comprimidos foi determinada de acordo com o referido método. Os comprimidos não partiram ao serem expostos a uma força de 500 N. Não foi possível cominuir os comprimidos nem com um martelo nem com o auxílio de um almofariz e pilão.

A libertação *in vitro* do ingrediente activo da preparação foi determinada como referido no Exemplo 1.

Período de tempo	Quantidade de ingrediente activo libertado
30 min	16%
240 min	57%
480 min	84%
720 min	96%

Lisboa,

### REIVINDICAÇÕES

**1.** Forma de dosagem à prova de utilização abusiva, termoformada sem extrusão, caracterizada por, para além de um ou mais ingredientes activos com potencial de dependência (A) opcionalmente em conjunto com substâncias auxiliares (B) fisiologicamente aceitáveis, conter pelo menos um polímero sintético ou natural (C) e opcionalmente pelo menos uma cera (D), em que o(s) componente(s) (C) e opcionalmente (D) estão presentes em tais quantidades que a forma de dosagem exhibe uma resistência à ruptura de pelo menos 500 N.

**2.** Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por estar na forma de um comprimido.

**3.** Forma de dosagem de acordo com uma das reivindicações 1 ou 2, caracterizada por conter como polímero (C) pelo menos um polímero seleccionado do grupo que compreende óxido de polietileno, óxido de polimetileno, óxido de polipropileno, polietileno, polipropileno, cloreto de polivinilo, policarbonato, poliestireno, poliacrilato, copolímeros e suas misturas, preferivelmente óxido de polietileno.

**4.** Forma de dosagem de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo óxido de polietileno (C) ter um peso molecular de pelo menos 0,5 milhões.

**5.** Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 4, caracterizada pelo peso molecular do óxido de polietileno (C) ser pelo menos de 1 milhão.

**6.** Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo peso molecular do óxido de polietileno (C) ser de 1-15 milhões.

**7.** Forma de dosagem de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizada por conter como cera (D) pelo menos uma cera natural, semi-sintética ou sintética, com um ponto de amolecimento de pelo menos 60°C.

**8.** Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pela cera (D) ser cera de carnaúba ou de abelha.

**9.** Forma de dosagem de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizada pelo ingrediente activo (A) ser pelo menos um ingrediente activo seleccionado do grupo que compreende opióides, tranquilizantes, estimulantes, barbituratos e outros narcóticos.

**10.** Forma de dosagem de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-9, caracterizada por compreender adicionalmente pelo menos um dos seguintes componentes a)-f):

(a) pelo menos um substância que irrita as passagens nasais e/ou a faringe,

(b) pelo menos um agente de aumento de viscosidade, o qual, com o auxílio de uma quantidade mínima necessária de um líquido aquoso, forma um gel com o extracto obtido da forma de dosagem, gel esse que preferivelmente permanece visualmente diferenciável ao ser introduzido numa quantidade adicional de um líquido aquoso,

(c) pelo menos um antagonista do ingrediente ou ingredientes activos com potencial de dependência,

(d) pelo menos um emético,

(e) pelo menos um corante como agente adverso,

(f) pelo menos uma substância amarga.

**11.** Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 10, caracterizada pelo componente (b) ser pelo menos um agente de aumento de viscosidade seleccionado do grupo que compreende celulose microcristalina com 11% em peso de carboximetilcelulose sódica (Avicel<sup>®</sup> RC 591), carboximetilcelulose sódica (Blanose<sup>®</sup>, CMC-Na C300P<sup>®</sup>, Frimulsion BLC-5<sup>®</sup>, Tilose C300 P<sup>®</sup>), ácido poliacrílico (Carbopol<sup>®</sup> 980 NF, Carbopol<sup>®</sup> 981), farinha de semente de alfarroba (Cesagum<sup>®</sup> LA-200, Cesagum<sup>®</sup> LID/150, Cesagum<sup>®</sup> LN-1), pectinas de citrinos ou maçãs (Cesapectin<sup>®</sup> HM

Medium Rapid Set), amido de trigo ceroso (C\*Gel 04201<sup>®</sup>), alginato de sódio (Frimulsion ALG (E401)<sup>®</sup>), farinha de guar (Frimulsion BM<sup>®</sup>, Polygum 26/1-75<sup>®</sup>), carragenina jota (Frimulsion D021<sup>®</sup>), goma karaia, goma gelana (Kelcogel F<sup>®</sup>, Kelcogel LT100<sup>®</sup>), galactomanana (Meyprogat 150<sup>®</sup>), farinha de feijão de tara (Poligum 43/1<sup>®</sup>), alginato de propilenoglicol (Protanal-Ester SD-LB<sup>®</sup>), pectina de maçã, hialuronato de sódio, goma adragante, goma de tara (Vidogum SP 200<sup>®</sup>), goma welana de polissacáridos fermentados (K1A96), goma xantana (Xantural 180<sup>®</sup>).

**12.** Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 10 ou reivindicação 11, caracterizada pelo componente (c) ser pelo menos um opióide antagonista seleccionado do grupo que compreende que compreende naloxona, naltrexona, nalmeveno, nalida, nalmexona, nalorfina, nalufina e um correspondente composto fisiologicamente aceitável, em particular uma base, um sal ou solvato.

**13.** Forma de dosagem de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizada por conter pelo menos um ingrediente activo pelo menos parcialmente em forma de libertação controlada.

**14.** Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 13, caracterizada por cada um dos ingredientes activos com potencial de dependência (A) estar presente numa matriz de libertação controlada.

**15.** Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo componente (C) e/ou o opcionalmente presente componente (D) também servirem como material de matriz de libertação controlada.

**16.** Processo para produzir uma forma de dosagem de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, caracterizado por, sem utilizar uma extrusora,

os componentes (A), (B), (C) e o opcionalmente presente componente (D) serem misturados e os opcionalmente presentes componentes (a) a (f) serem co-misturados ou, se necessário, serem misturados separadamente com a adição do componente (C)

e opcionalmente do componente (D)

e a mistura ou misturas resultantes, opcionalmente após granulação, serem configuradas pela aplicação de força para originar a forma de dosagem com prévia ou simultânea exposição ao calor.

**17.** Processo de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pela granulação ser realizada por granulação por fusão ou por granulação húmida.

**18.** Forma de dosagem de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 to 15, obtenível por um processo de acordo com a reivindicação 16 ou com a reivindicação 17.

Lisboa,

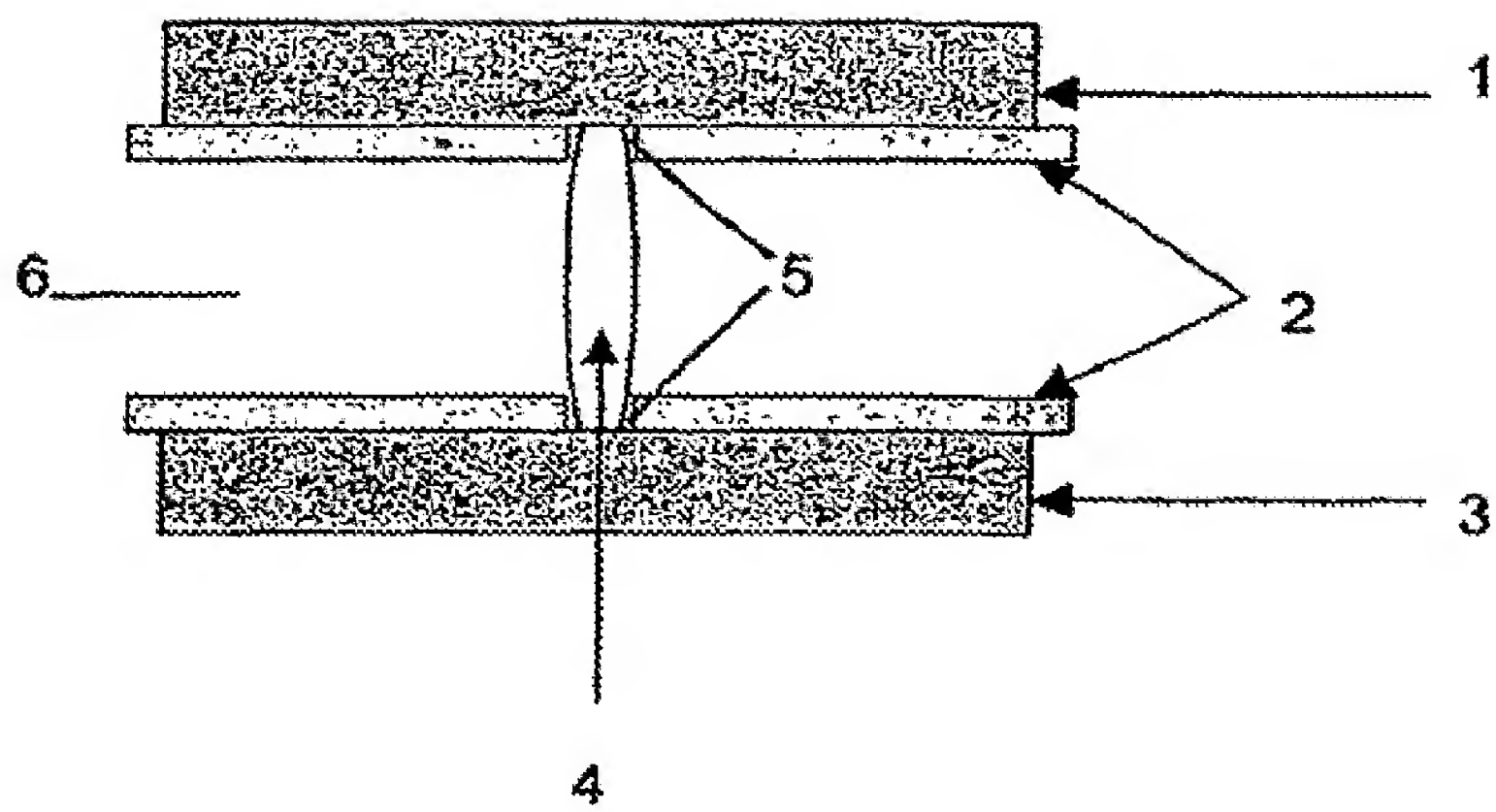


Figura 1